

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Galutinės stadijos lėtine inkstų liga sergančių ir dialize gydomų pacientų kalcifikacijos  
įvertinimas: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga**

**The Assessment of Vascular Calcification in Patients with End-stage Renal Disease on  
Dialysis: a Case Report and Literature Review**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Aistė Račaitė** VI kursas, 12 gr.

Katedra / Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas  
**Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika**

**Klinikinės medicinos instituto**

Darbo vadovas

Asist. dr. Laurynas Rimševičius  
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas (jei yra)

\_\_\_\_\_  
(pareigos, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. habil. dr. Kęstutis Strupas  
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-20

Studento elektroninio pašto adresas: **aiste.racaitė@mf.stud.vu.lt**, **aiste.racaitė@gmail.com**

## SANTRAUKA

**Darbo tikslas.** Apžvelgti klinikinę galutinės stadijos inkstų liga sirgusio paciento kalcifilaksijos atvejį ir remiantis pastarųjų metų publikacijomis aptarti šios komplikuotos patologijos išsivystymą sąlygojančius veiksnius, diagnostiką, gydymo galimybes, prognozę.

**Tyrimo medžiaga.** Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų paciento ligos istorijos duomenys, reikalingi klinikinio atvejo aprašymui, ir tarptautinių medicinos duomenų bazių publikacijos, paskelbtos 2009-2022 m. laikotarpiu.

**Darbo metodika.** 24 metų galutinės stadijos inkstų liga ir kalcifilaksija sirgusio paciento skundų, ligos ir gyvenimo anamnezės, objektyvios būklės ištyrimo, atliktų laboratorinių tyrimų rezultatų analizė bei palyginimas, remiantis naujausiomis publikacijomis ir gydymo rekomendacijomis.

**Rezultatai ir išvados.** Kalcifilaksija – tai reta ir gyvybei pavojinga liga, paprastai pasireiškianti skausmingais odos pažeidimais, galinčiais progresuoti iki dermos nekrozės. Dažniausiai su šia patologija susiduria pacientai, sergantys galutinės stadijos inkstų liga. Ji įtariama ir nustatoma įvertinus rizikos veiksnius bei esant tipiškiems klinikiniam požymiams. Šiame darbe aptartas klinikinis atvejis būtent ir iliustruoja klasikinę kalcifilaksijos klinikinę išraišką, tačiau rečiausią pažeidimo lokalizaciją. Diagnozė galutinai patvirtinama atlikus punkcinę odos biopsiją ir histologinį medžiagos ištyrimą, kuriame dažniausiai stebima arterolių medijos sluoksnio kalcifikacija. Dalis vaistų gali provokuoti kalcifilaksijos išsivystymą, todėl, jei pasireiškia kalcifilaksijai būdingi požymiai, derėtų atidžiai išnagrinėti paciento vartojamų medikamentų sąrašą. Kalcifilaksijos gydymas – sudėtingas ir kompleksinis. Ligos prognozė – itin bloga dėl išreikšto gyvenimo kokybės sutrikdymo bei didelės mirties rizikos per pirmuosius metus nuo diagnozės nustatymo. Todėl būtina atkreipti pacientų bei klinikistų dėmesį į šią patologiją, nes žinių apie ją vis dar trūksta, susiduriama su apsunkinta diferencine diagnostika, uždelstu tikslios galutinės diagnozės nustatymu. Norint dar geriau įvertinti riziką kalcifilaksijai pasireikšti, rekomenduotina vertinti kraujagyslių ir audinių kalcifikacijos dinamiką galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams. Taip pat trūksta nuoseklių bei išsamių tyrimų gydymo srityje, dėl ligos retumo tiriamųjų imtys nedidelės, sunku parengti standartizuotas kalcifilaksija sergančių asmenų priežiūros gaires.

**Raktažodžiai:** *galutinės stadijos inkstų liga, mineralų ir kaulų liga, kalcifikacija, kalcifikuojanti ureminė arteriolopatija, kalcifilaksija, natrio tiosulfatas.*

## SUMMARY

**Objective.** To review the clinical case of calciphylaxis in a patient with end-stage renal disease and to discuss the risk factors, diagnosis, treatment options and prognosis based on the publications of recent years.

**Materials.** Vilnius University Hospital Santaros Clinics' patient's history was used for the clinical case report and studies from the international medicine database published no longer than 13 years ago.

**Methods.** Analysis and comparison of a 24-year-old patient with end-stage renal disease and calciphylaxis complaints, medical and life history, objective examination, laboratory tests, based on the latest publications and treatment recommendations.

**Results and conclusions.** Calciphylaxis is a rare and life-threatening disease that usually presents with painful skin lesions that can progress to dermal necrosis. This pathology is most commonly experienced by patients with end-stage renal disease and is suspected and determined by evaluation of risk factors and typical clinical signs. The clinical case discussed in this work illustrates the classical clinical manifestation of calciphylaxis, but the rarest localization of the lesion. The diagnosis is finally confirmed by skin biopsy and histology of the material, which usually shows the calcification of the medial layer of the arterioles. Some medicines can provoke the development of calciphylaxis, so if the patient have signs of calciphylaxis, the list of medicines he is taking should be carefully examined. Treatment of calciphylaxis is complex and the prognosis of the disease is extremely poor due to the worsen quality of life and the high risk of death in the first year after diagnosis. Therefore, it is necessary to draw the attention of patients and clinicians to this pathology, as knowledge about it is still lacking, faced with difficult differential diagnosis, extremely delayed path to the accurate final diagnosis. To further assess the risk of calciphylaxis, it is recommended to evaluate the dynamics of vascular and tissue calcification in patients with end-stage renal disease. There is also a lack of consistent and comprehensive treatment research, the small size of the studies makes it difficult to develop standardized guidelines for the care of patients with calciphylaxis.

**Keywords:** *end-stage renal disease, chronic kidney disease mineral and bone disorder, calcification, calcific uremic arteriopathy, calciphylaxis, sodium thiosulphate.*

## IVADAS

Lėtinė inkstų liga (LIL) išlieka gana dažnas ir niekaip aktualumo neprarandantis susirgimas. 2019 m. Pasaulinio ligų paplitimo analizė (angl. *Global Burden of Disease*, GBD) parodė, jog LIL dažnis nuo 2010 iki 2019 m. padidėjo beveik ketvirtadaliu, o pagal mirčių skaičių iš keturioliktos vietos ši liga pasistūmėjo į vienuoliktą ir atitinka 18,3 atvejus 100 000 gyventojų (1). Kadangi vienos dažniausių LIL lemiančių priežasčių yra hipertenzija ir cukrinis diabetas, manoma, jog tai ir tampa pagrindine varomąja jėga šios ligos paplitimui bei sukeliamai naštai didėti. Toks reiškinys kur kas spartesnis dideles pajamas gaunančiose šalyse, kurioms priskiriama ir Lietuva.

Lėtinė inkstų liga nėra vienalytė: ji gali varijuoti nuo lengvos būklės, kai pacientas nejaučia jokių simptomų, todėl sudėtinga susirgimą aptikti laiku ir išvengti tolesnio progresavimo, iki sunkios būklės, kai jau atsiranda pakaitinės inkstų terapijos (PIT) poreikis. Būtent galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) išlieka nemažai iššūkių keliantis susirgimas tiek klinacistams, tiek pačiai sveikatos sistemai. Remiantis Jungtinių Amerikos Valstijų inkstų ligų duomenų sistemos (angl. *United States Renal Data System*, USRDS) naujausia ataskaita, gydomos galutinės stadijos lėtinės inkstų ligos dažnis Lietuvoje 2018 metais jau siekė 834 atvejus milijonui gyventojų. Iš jų 2 % taikyta peritoninė dializė (PD), 60 % – centro hemodializė (HD), 38 % atlikta inksto transplantacija (ITx) (2). Visgi lyginant su kitomis dideles pajamas gaunančiomis šalimis, Europos valstybės kol kas turi mažiausią GSIL dažnį. Manoma, kad tai susiję su geru pakaitinės inkstų terapijos prieinamumu, santykinai nedideliu sergamumu ar sunkiau pastebimu lėtinės inkstų ligos progresavimu (3).

Nors paminėtas galutinės stadijos inkstų ligos dažnis skamba ganėtinai pozityviai, tačiau ši būklė sukelia daugybę galimų komplikacijų. Iš jų paminėtinos – inkstinė anemija, širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) būklės pablogėjimas, šarmų ir rūgščių pusiausvyros sutrikimai (metabolinė acidozė), elektrolitų disbalansas (hiperkalemija), mitybos sutrikimas, bendra hipervolemija, kaulų ir mineralų apykaitos sutrikimas. Vienos labiausiai varginančių komplikacijų – kraujodaros bei širdies ir kraujagyslių sistemos ligos. Pirmiausia, sergančius GSIL beveik visada lydi anemija, kurią sąlygoja eritropoetino, geležies stoka, sutrumpėjęs eritrocitų gyvavimo laikas (4). Kitas grėsmę keliantis dalykas – didėjantis mirštamumas nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų. 2016 m. JAV atliktame didelės apimties epidemiologiniame tyrime nustatyta, jog 87 % GSIL sergančių vyresnių nei 45 m. suaugusiųjų kartu pasireiškė ir kardiovaskulinė patologija, o maždaug 50 % jų mirčių buvo būtent dėl ŠKL. Neramina tai, jog panašias tendencijas galima įžvelgti ir jaunesnėje populiacijoje (5). 2019 m. publikuotas kohortinis tyrimas, kuriame remtasi USRDS duomenimis ir analizuotas sergamumas ir mirtingumas tarp jaunų suaugusiųjų, sergančių GSIL. Tyrime iš duomenų bazės pasirinkti 2003-2013 m. pradėti gydyti 1-29 metų pacientai, kurie siekiant tikslumo

suskirstyti į tris amžiaus kategorijas: 1-11 m., 12-21 m. ir 22-29 m. Pastaroji grupė turėjo žymiai didesnę ŠKL naštą, susidurta su dažnesnėmis hospitalizacijomis ir mirtimis nuo kardiovaskulinių įvykių. Remiantis šiais rezultatais, jauni suaugusieji, kuriems nustatyta GSIL, turi netgi nuo 143 iki 500 kartų didesnę riziką mirti nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligos nei to paties amžiaus bendroji populiacija (6).

Kita be galo svarbi su lėtine inkstų liga susijusių komplikacijų grupė – mineralų apykaitos sutrikimai. Šioje kategorijoje ypač svarbu paminėti mineralų ir kaulų ligą (angl. *CKD-Mineral and Bone Disorder*, CKD-MBD). Remiantis KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) suformuluotu apibrėžimu, tai yra sisteminė liga, kai pasireiškia bent vienas iš veiksnių: kalcio, fosforo, vitamino D metabolizmo sutrikimas; kaulų apykaitos, mineralizacijos, tūrio, augimo ar stiprumo sutrikimas; kraujagyslių ir/ar minkštųjų audinių kalcifikacija. Pirmiausia, reikia paminėti, jog inkstai atsakingi už kalcio reabsorbciją, fosforo šalinimą ir metaboliškai aktyvios vitamino D formos (1,25-dihidroksicholekalciferolio (1,25(OH)<sub>2</sub>D)) susidarymą organizme. Dėl lėtinės inkstų ligos sutrinka vitamino D aktyvinimas, o tai nulemia sumažėjusią kalcio absorbciją žarnyne bei hipokalcemijos išsivystymą. Kadangi kalcio homeostazę užtikrina ir kiti veiksniai, kaip antai: parathormonas (PTH), fibroblastų augimo faktorius-23 (FGF-23), fosfatai, todėl kartu atsiranda ir hiperfosfatemija dėl sutrikusios jų sekrecijos inkstų kanalėliuose. Tad dėl kalcio, fosforo ir vitamino D metabolizmo sutrikimo kompensaciniu būdu didėja prieskydinių liaukų ląstelės, skatinama PTH-mRNR transkripcija, daugėja išskiriamo PTH hipokalcemijai koreguoti ir vystosi antrinis hiperparatiroidizmas. Įvairių šaltinių duomenimis, vidutiniškai 30-50 % sergančių GSIL pacientų PTH koncentracija viršija 300 pg/ml (7). Taigi, nors CKD-MBD gali sukelti įvairaus tipo histologinius kaulų pažeidimus (pavyzdžiui, fibrozuojantį osteitą, osteomaliją ar adinaminę ligą), ne mažiau svarbi kraujagyslių ir minkštųjų audinių kalcifikacijos problema.

Jau minėta, jog inkstų ligos neatsiejamos nuo širdies ir kraujagyslių sistemos problemų bei dažnėjančių mirčių dėl šių patologijų. Visgi tokie tradiciniai kardiovaskulinės rizikos veiksniai kaip amžius, rasė, lytis, hipertenzija, cukrinis diabetas, dislipidemija, netinkama mityba, fizinio aktyvumo stoka, nutukimas, rūkymas ar šeiminė anamnezė negali visiškai paaiškinti ŠKL paplitimo tarp sergančių lėtine inkstų liga. Tokiu atveju dera pabrėžti daugybę netradicinių su LIL susijusių rizikos veiksnių: uždegimas, oksidacinis stresas, endotelio funkcijos sutrikimas, skysčių perkrova, sutrikusi kaulų ir mineralinių medžiagų apykaita, renino–angiotenzino–aldosterono sistemos (RAAS) reguliacijos pokyčiai (8). LIL sergantiems pacientams būdingas ir spartesnis kraujagyslių senėjimas bei jų struktūros persitvarkymas (9). Ši remodeliacija apima pakitimus nuo aterosklerozės iki arteriosklerozės bei perteklinės kraujagyslių kalcifikacijos, su kuria taip pat susijusi didėjanti kardiovaskulinė rizika. Išsami pastarojo dvidešimtmečio sisteminė trisdešimties studijų apžvalga parodė, jog kraujagyslių kalcifikacijos paplitimas tarp sergančių lėtine inkstų liga išlieka gana

pastovus. Štai vertinant daugiapjūvės kompiuterinės tomografijos (KT) metodu, kuris laikomas auksiniu standartu vertinant kraujagyslių kalcifikaciją, nustatytas dažnis tarp dialize gydomų GSIL pacientų yra didesnis nei 80 % ir vyrauja nuo 47 iki 83 % tarp dar nedializuojamų pacientų, kurių glomerulų filtracijos greitis (GFG)  $< 60 \text{ ml/min./1.73 m}^2$  (10).

Žinoma, kad arterijų kalcifikacija gali apimti kelis kraujagyslių sienelės sluoksnius: vidinį (lot. *tunica intima*) ir vidurinį (lot. *tunica media*). Kai kuriuose literatūros šaltiniuose išskiriamas ir trečiasis fenotipas – vožtuvinė kalcifikacija, sukianti reikšmingą aortos ar mitralinio vožtuvo stenozę bei susijusi su didesniu mirštamumu lėtine inkstų liga sergantiems pacientams (11). Pirmieji du tipai skiriasi predisponuojančia etiologija, kalcifikatų išsidėstymu bei klinicine išraiška. Visų pirma, vidinio sluoksnio kalcifikacija dažniausiai apima vidutinio ir didelio diametro arterijas, sulėtėjusios tėkmės zonas (bifurkacijas) bei yra susijusi su aterosklerozinėmis plokštelėmis. Ją dažniausiai lemia tradiciniai aterogeniniai rizikos veiksniai (dislipidemija, diabetas, hipertenzija, rūkymas ir kt.) ir nėra specifinė lėtine inkstų liga sergančių asmenų populiacijai. LIL šiuo atveju gali tik paspartinti jau nusistovėjusį procesą, bet ne jį inicijuoti (12). Tiriant tiek KT, tiek invaziniais kraujagyslių vaizdinimo metodais nustatyta, jog smulkūs netvarkingai išsidėstę kalcifikatai intimos sluoksnyje, atrodantys kaip dėmelės, susiję su aterosklerozinių plokštelių nestabilumu bei polinkiu į trombotinius įvykius, o susilieję kalcifikatai kaip tik rodo stabilų fenotipą (13). Šiuo atveju pagrindinė kylanti problema – stenozės bei okliuzijos rizika, galinti nulemti išemiją, infarktą. Kiek kitokia yra vidurinio sluoksnio, literatūroje dar vadinama Monckeberg tipo, kalcifikacija. Ją galima stebėti įvairiose arterijose, netgi ir tokiose kiek neįprastose – vidinėje krūtinės arterijoje (lot. *a. thoracica interna*), stipininėje arterijoje (lot. *a. radialis*) ar pirštų arterijose (lot. *aa. digitales*), o vaizdiniuose tyrimuose būdingas gana tvarkingas linijinis, lakštus formuojantis kalcifikatų išsidėstymas. Įprastai medijos kalcifikacija siejama su trimis pagrindiniais etiologiniais veiksniais: lėtine inkstų liga, 2 tipo cukriniu diabetu bei vyresniu amžiumi. Būtent LIL su vidurinio sluoksnio kalcifikacija jungia kalcio bei fosforo apykaitos sutrikimai, nenormalus kaulų bei mineralų metabolizmas (CKD-MBD), o intensyvumas priklauso ir nuo lėtinės inkstų ligos stadijos bei dializės stažo (14). Be to, medijos kalcifikacija sąlygoja elastinio arterijų sluoksnio standėjimą, o tai ilgainiui lemia sistolinio bei pulsinio spaudimų didėjimą, sutrikusią vainikinių arterijų perfuziją, kairiojo skilvelio hipertrofiją. Šis patofiziologinis mechanizmas, manoma, stebimas iki 75 % trečios ir didesnės stadijos LIL sergantiems pacientams, todėl gausėja ir tokių kardiovaskulinių susirgimų kaip širdies nepakankamumas ar prieširdžių virpėjimas (11).

Norint ištirti tiek arterijų standumą, tiek kraujagyslių kalcifikaciją kokybiškai, nėra reikalingos invazinės intervencijos. Visų pirma, arterijų standumui tirti dažniausiai naudojamas aplanacinės tonometrijos principu pagrįstas pulsinės bangos greičio matavimas (15), pulsinis spaudimas. Kraujagyslių kalcifikacijos kokybinių tyrimų spektras kiek platesnis: galima atlikti

įvairių sričių rentgenogramas, pasitelkti echokardioskopiją, kompiuterinę tomografiją (elektronų pluošto, daugiapjūvę). Kaip jau minėta, pastarasis metodas laikomas auksiniu standartu vertinant kalcifikaciją, tačiau atsižvelgiant į tai, jog tyrimo metu pacientas gauna nemažą apšvitos dozę ir pats tyrimas yra brangesnis, siekiama ieškoti optimesnių diagnostikos technikų. Štai remiantis 2017 metų KDIGO rekomendacijomis CKD-MBD diagnostikai, kaip alternatyvos kompiuterinei tomografijai pateikiamos šoninė pilvo rentgenograma (vertinama pilvinė aortos dalis) bei echokardioskopija (vertinama vožtuvinė kalcifikacija), jei pacientas serga 3-5 stadijos LIL (2C lygio rekomendacija).

Taip pat svarbu paminėti kiekybinius kalcifikacijos vertinimo įrankius, kurie neretai pasitelkiami ir rizikai stratifikuoti bei galimoms išeitims prognozuoti. Bene plačiausiai išnagrinėti yra Agatston vienetai (angl. *Agatston score*) vainikinių arterijų kalcifikacijai KT įvertinti, be to, šis metodas gali būti pritaikomas kardiovaskulinių įvykių rizikai prognozuoti pacientams, vartojantiems statinus (16). Pilvinės aortos kalcifikacijai šoninėje juosmeninės stuburo dalies rentgenogramoje apskaičiuoti pasitelkiamas pusiau kiekybinis Kauppila indeksas (angl. *Kauppila index*), kurio orientyras yra pirmi keturi juosmens slanksteliai. Vertinamos aštuonios sritys aplink abdominalinę aortą, kalcifikaciją užrašant balais nuo 0 iki 3 (maksimalus balas – 24). Tyrimai su GSIL sergančiais pacientais parodė ženklią pilvinės aortos kalcifikaciją, kuri koreliuoja su Agatston vienetais ir, žinoma, asocijuojasi su blogesnėmis kardiovaskulinėmis išeitimis (11). Taip pat abdominalinės aortos kalcifikacijai vertinti tinkami ir Adragao vienetai (angl. *Adragao score*), kuriuos galima pritaikyti tiriant ir periferines arterijas – dubens bei rankų. Šiuo atveju atliekamos tiesinės atitinkamų vietų rentgenogramos ir stebima, ar yra kalcifikacijos požymių klubinėse, šlaunų, stipininėse bei pirštų arterijose. Vaizdas padalinamas į keturis kvadrantus ir kiekviename iš jų žiūrima, yra kalcifikacija ar jos nėra, tad maksimali vertė svyruoja nuo 0 iki 8 balų (nuo 0 iki 4 dubenyje ir atitinkamai rankose). Viename tyrime, kuriame dalyvavo 742 GSIL sergantys pacientai, nustatyta, jog Adragao > 3 ar Kauppila > 6 vienetai susiję su didesniu mirtingumu, nebūtinai vien nuo kardiovaskulinės patologijos. Visgi koregavus rezultatus pagal šansų santykį, pasikliautinąjį intervalą ir p-reikšmę tik Adragao balų sistema pasirodė esanti statistiškai reikšminga (17).

Galiausiai, paminėtinas ir aortos lanko kalcifikacijos (AoLK) tyrimas iš priekinės krūtinės ląstos rentgenogramos. Nemažai tyrėjų išvelgia potencialą nustatant širdies ir kraujagyslių ligų riziką tiek bendroje populiacijoje, tiek pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu ar LIL bei GSIL (9). Štai ir Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Nefrologijos centre atliktame tyrime, į kurį buvo įtraukti 60 dialize gydytų pacientų, patvirtintas AoLK ryšys ir su arterijų standumo gradientu (ASG) pagal Fortier, parodyta, kad ASG gali padėti įvertinti AoLK buvimą – specifiškumas 93 %, jautrumas – 53 % (18). Be to, pažymėtini ir pačios tiesinės krūtinės ląstos rentgenogramos privalumai. Pirma, tai yra pigus, greitas ir lengvai prieinamas tyrimo metodas.

Antra, įvedus centrinės venos kateterį (CVK) ar peritoninės dializės kateterį prieš pradedant taikyti pakaitinę inkstų terapiją reikalinga atlikti kontrolinę rentgenogramą, kurią galima laikyti atskaitos tašku sekant kalcifikaciją dinamikoje. Trečia, priekinė krūtinės ląstos rentgenograma atliekama ir kiekvienam recipientui prieš inksto transplantaciją ir po tam tikro laiko įprastai pakartojama. Kiekybiškai AoLK iš esmės galima įvertinti dviem būdais. Pirmuoju atveju išskiriami keturi laipsniai priklausomai nuo procentinės išraiškos, kokią dalį užima kalcifikacija: 0 laipsnis – nėra matomos kalcifikacijos, 1 laipsnis – kalcifikacija apima < 50 % aortos lanko, 2 laipsnis – kalcifikacija apima > 50 % aortos lanko, 3 laipsnis – stebima žiedinė aortos lanko kalcifikacija. Kita vertinimo skalė aprašyta Ogawa ir kt. (19) – ją sudaro į 16 lygių dalių padalintas apskritimas, kuris uždedamas ant tiesinės krūtinės ląstos rentgenogramos ties aortos lanku ir pagal kalcifikacijos apimamą sektorių skaičių įvertinama balais. Norint gauti rezultatą procentine išraiška galima balų skaičių padalinti iš 16 ir padauginti iš 100. Įdomu tai, jog būtent AoLK būdinga tik 20-30 % vyresnių nei 65 m. žmonių bendrojoje populiacijoje, o sergantiems GSIL paplitimas beveik dvigubai didesnis ir svyruoja nuo 37,2 % iki 58,0 % (20). Toks didelis AoLK paplitimas dializuojamiems pacientams rodo, kaip svarbu nustatyti ankstyvą kalcifikacijos buvimą bei progresavimą, nes AoLK minima ir kaip nepriklausomas kintamasis, lemiantis inkstų funkcijos blogėjimą (21).

Be to, kai kurie autoriai kaip ketvirtąjį kraujagyslių kalcifikacijos fenotipą po intimos, medijos bei vožtuvinės kalcifikacijų išskiria kalcifilaksiją (sin. kalcifikuojanti ureminė arteriolopatija) (22). Tai reta, bet labai sunki pagreitėjusios kalcifikacijos forma (vadinama ir savarankiška liga), kliniškai pasireiškianti kaip mazgeliai po oda, progresuojanti iki dermos nekrozės. Histologiškai stebimas kalcifikacijos procesas lokalizuotas viduriniame odos arteriolių sluoksnyje, poodinio riebalinio audinio arteriolėse bei kapiliaruose. Kalcifilaksija dažniausiai pasireiškia GSIL sergantiems pacientams, kuriems taikomas gydymas hemodialize, tačiau gali išsivystyti ir transplantuotiems pacientams ar netgi sergantiems mažai pažengusia LIL. Gali būti ir neureminės kilmės kalcifilaksija, kuri siejama su pirminiu hiperparatiroidizmu, kepenų ciroze, Krono liga, reumatoidiniu artritu, sisteminė raudonąja vilklige ar esant piktybiniams procesams organizme (pavyzdžiui, sergant cholangiokarcinoma) ir taikant chemoterapinį gydymą. Literatūroje bendrai aprašomas kalcifilaksijos paplitimas siekia 1-4 % GSIL pacientų populiacijoje, o Jungtinėse Amerikos Valstijose dažnis siekia 35 atvejus 10 000 hemodializuojamų pacientų, Vokietijoje – 4 / 10 000, o Japonijoje – < 1 / 10 000 (23). USRDS pastebi, kad visgi ši patologija dažnėja, todėl dera į tai atkreipti dėmesį bei stengtis geriau atpažinti klinikinius požymius ir susijusius rizikos veiksnius (24). Aišku, toks paplitimo didėjimas gali būti susijęs ir kaip tik su geresniu ligos atpažįtamumu. Tuo labiau svarbu apie tai kalbėti, nes kalcifilaksija lemia didelį mirštamumą: pacientai be GSIL turi geresnę prognozę (vienerių metų mirštamumas siekia 25-45 %) negu GSIL sergantis (vienerių



metų mirštamumas – 45-80 %). Dar viena problema ta, kad kalcifikacija diagnozuojama remiantis jau turimais klinikiniais požymiais (tipiniais odos pažeidimais, jų lokalizacija) kartu su žinomais rizikos veiksniais, todėl ieškoma būdų, kaip būtų galima anksčiau įtarti galimą ligos pasireiškimą. Nors prieš tai aptarti instrumentiniai tyrimai (rentgenografija ar kompiuterinė tomografija) pasirodė tinkami aptikti audinių kalcifikaciją kalcifikacijos pacientams, tačiau jų diagnostinis tikslumas kol kas dar neįvertintas didesnės imties tyrimuose (25).

Šio baigiamojo darbo tikslas – apžvelgti klinikinę galutinės stadijos inkstų liga sirgusio paciento kalcifikacijos atvejį ir remiantis pastarųjų metų publikacijomis aptarti šios komplikotos patologijos išsivystymą sąlygojančius veiksnius, diagnostiką, gydymo galimybes, prognozę.

## **KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS**

Aprašomas pacientas – 24 metų vyras, nuo vaikystės sergantis galvos smegenų leukodistrofija, spastine parapareze, skolioze ir osteochondroze. Vienerių metų amžiaus jam diagnozuota židininė segmentinė glomerulosklerozė, pradėtas gydymas peritoninėmis dializėmis. Dėl nekontroliuojamo arterinio kraujo spaudimo (AKS) atlikta abipusė nefrektomija, o 2008 m. – kadaverinio inksto transplantacija. Vėliau, progresuojant lėtinei transplantato nefropatijai, 2013 m. transplantatas pašalintas ir tęstos peritoninės dializės. Kartojantis peritonitams, pašalintas peritoninės dializės (PD) kateteris ir 2016 m. pradėtos hemodializės per tunelinį centrinės venos kateterį (tCVK).

2018 m. gegužės-liepos mėnesiais pacientas gydytas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Nefrologijos ir inkstų transplantacijos skyriuje dėl *v. jugularis interna dextra*, *v. brachiocephalica sinistra* trombozių, hospitalizacijos metu sirgo pneumonija, skirti plataus veikimo spektro antibiotikai, taip pat stebėtos poodžio hematomos ir trombocitopenija, įtarta imuninė hemolizė, todėl pacientui skirtos hemotransfuzijos. Po mėnesio pacientas gydytas dėl sepsio, sukkelto *Staphylococcus aureus*. 2018 m. rugsėjo mėnesį atliktas pirmasis arterioveninės fistulės (AVF) formavimo etapas, įvestas *v. femoralis* tCVK, o 2019 m. sausio mėnesį atlikta antroji operacija, suformuota brachiobazilinė fistulė dešinėje rankoje. Tunelinis kateteris pašalintas, o planinės hemodializės per AVF paskirtos 3 kartus per savaitę. Iš nuolat vartojamų medikamentų paminėtini alfakalcidolis 1 µg 1 k./d., cinakalcetas 30 mg 1 k./d., darbepoetinas 100 µg 1 k./sav., omeprazolis 20 mg 1 k./d. ryte.

2021-03-02 pacientas atvyko į VUL SK besiskųsdamas bendru silpnumu, stipriu skausmu dešinėje rankoje AVF vietoje. Objektyviai – subfebrilus karščiavimas (T – 37,2°C), dešinėje rankoje stebėtas fistulės padidėjimas, ji su daugybiniais išopėjimais, padengtais šašais (1

paveikslas). Pacientas hospitalizuotas į skyrių įtariant AVF stenozę ir trombozę, atlikta dešinėsios rankos skaitmeninė subtrakcinė angiografija: selektyviai kateterizuota *a. brachialis dextra*, matyti labai plati drenuojanti fistulinė vena, tačiau jungties stenozių nerasta. Dėl žaizdų negalint punktuoti AVF ir nepavykus įvesti hemodializės kateterio nė į vieną iš centrinių venų, skubiai implantuotas PD kateteris ir pradėtos taikyti peritoninės dializės.

Atsižvelgiant į klinikinį vaizdą, laboratorinius tyrimus (išliekanti hiperfosfatemija: 2,22 → 3,05 → 2,84 mmol/l; saikinga hipokalcemija besikaitaliojanti su normokalcemija), įtarta kalcifilaksija. Preliminariai diagnozei patvirtinti numatyta atlikti pažeistos odos biopsiją. Visgi gydytojai dermatovenerologei bandant paimti biopsiją nuo AVF ši trūko ir prasidėjo kraujavimas, dėl kurio pacientas skubiai operuotas ir fistulė likviduota. Toliau skirta antibakterinė terapija vankomicinu, vėliau – meropenemu ir linezolidu, tačiau išliko aukšti uždegiminiai rodikliai (C reaktyvus baltymas: 265,0 → 350,4 → 209,4 → 153,6 → 127,6 g/l; prokalcitoninas: 7,99 → 11,57 → 10,96 → 3,50 → 2,28 μg/l) ir bendras silpnumas, dusulys. 2021-04-01 atlikus tiesinę dviejų krypčių krūtinės ląstos rentgenogramą, rastas didelis kiekis skysčio pleuros ertmėje, krūtinės chirurgui nupunktavus gauta 1700 ml hemoraginio skysčio. Po punkcijos atsirado labai intensyvus kosulys, būklė blogėjo, AKS nukrito iki 50/30 mmHg, išryškėjo tachikardija ir pacientas perkeltas į Kardiologijos reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrių (KRITS). Ten darkart konsultuotas krūtinės chirurgo ir įvertinus krūtinės ląstos rentgenogramas dinamikoje (išliekanti kairiojo plaučio hipoventiliacija, į dešinę dislokuotas tarpuplautis), nuspręsta taikyti operacinį gydymą, todėl 2021-04-12 atlikta kairiojo VIII šonkaulio dalinė rezekcija, hemotorakso pašalinimas.

Stabilizavus pacientą, šis grąžintas į Nefrologijos ir inkstų transplantacijos skyrių, tačiau būklė išliko sunki. Nuolat stebėti aukšti uždegiminiai rodikliai (C reaktyvus baltymas: 324,9 → 144,8 → 371,0 → 279,0 g/l; prokalcitoninas: 20,79 → 8,88 → 23,12 → 26,23 μg/l), hipoproteinemija, žaizdos AVF vietoje negijo net ir po fistulės pašalinimo (2 paveikslas). Be to, visos hospitalizacijos metu stebėtas antrinei anemijai būdingas laboratorinis vaizdas (hemoglobinas didžiojoje dalyje dinamikoje atliktų tyrimų < 100 g/l), laikėsi ir itin padidėję ureminiai rodikliai (kreatininas: 1041 → 1216 → 1498 → 969 μmol/l; šlapalas: 14,1 → 17,9 → 30,1 → 31,5 mmol/l). Taip pat paradoksalu, jog esant stabiliai didėjančiai fibrinogeno koncentracijai (5,17 → 8,59 g/l) nė kiek netrumpėjo aktyvinto dalinio tromboplastino laikas (ADTL: 39,8 → 79,3 s). Toliau aktyviai ieškota infekcijos židinio, konsultuotas daugybės specialistų (odontologas, otorinolaringologas, gastroenterologas, proktologas, hematologas, alergologas, psichiatras ir kt.), atlikta širdies echoskopija infekcinio endokardito tikimybei atmesti. Diagnozuotas sepsis. Organizuoti konsiliumai, koreguotas antibakterinis gydymas (*Sol. Colistini* 1 000 000 TV 2 k./d. ir *Sol. Vancomycini* 500 mg 1 k./d.), įvestas nazogastrinis zondas, taikytas enterinis maitinimas, tačiau paciento būklė pastebimai blogėjo.

2021-05-06 pacientas ėmė vemti šviežiu krauju, laboratoriniuose tyrimuose – hemoglobinas – 71 g/l, organizuota skubi fibroezofagogastroduodenoskopija (FEGDS) su bendra anestezija operacinėje, atlikta eritrocitų masės transfuzija. Tyrimo metu stebėtas kraujavimas iš varikozinių stemplės venų, būklė stabilizuota. Visgi vėliau pacientas tapo nesąmoningas, AKS krito iki 70/30 mmHg, išsivystė kvėpavimo nepakankamumas, todėl ligonis vėl perkeltas į KRITS. Galiausiai išsivystė dauginis organų nepakankamumas ir ūminis kraujotakos nepakankamumas. Ligonis buvo reanimuotas, tačiau 2021-05-06 13:30 pacientas visgi mirė.



**1 paveikslas.** Paciento AVF fistulės padidėjimas, odos išopėjimas atvykus.



**2 paveikslas.** Paciento odos pažeidimo dinamika pašalinus fistulę ir gydant toliau.

## APTARIMAS

Šiam baigiamajam darbui buvo gautas VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų leidimas naudoti nuasmenintus paciento duomenis (Priedas 1). Literatūros paieška atlikta vadovaujantis *Center of Evidence based medicine* strategija. Pagrindiniai straipsniai klinikinio atvejo analizei rinkti iš *Medline (PubMed)*, *Cochrane*, *UpToDate*, *Google Scholar* duomenų bazių. Pasirinktos tik anglų kalba skelbtos publikacijos. Išplėstinėje paieškoje naudoti raktažodžiai: *end-stage renal disease (ESRD)*, *vascular calcification*, *chronic kidney disease mineral and bone disorder (CKD-MBD)*, *dialysis and calcification*, *calciophylaxis*. Pasirinktas publikacijų laikotarpis – 2009-2022 metai. Paskutinė paieška atlikta 2022 m. gegužės 14 d. Pabrėžtina, jog lietuvių kalba randamas kol kas tik vienas publikuotas mokslinis straipsnis apie kalcifilaksiją, kuriame taip pat pristatomas klinikinis atvejis.

Kaip jau buvo minėta, kalcifilaksijos diagnozė grindžiama turimais rizikos veiksniais ir objektyviai stebimais klinikiniais požymiais. Kadangi kalcifilaksijos patogenezė iki pat šiol išlieka

neaiški, neretai manoma, jog tai yra būtent daugelio gretutinių rizikos veiksnių ar įvykių rezultatas. Iš esmės pagrindinį vaidmenį atlieka sutrikęs balansas tarp kalcifikacijos procesą sąlygojančių (su GSIL, CKD-MBD susiję veiksniai, lėtinis uždegimas) ir slopinančių (kraujagyslių kalcifikacijos inhibitoriai fetuinas A ir matrikso Gla baltymas (angl. *matrix Gla protein, MGP*)) veiksnių. Literatūroje sutinkami dažniausi rizikos veiksniai, skatinantys kalcifilaksijos išsivystymą galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, susistemintai pateikiami 1 lentelėje. Aptartas klinikinis atvejis pirmiausia įdomus tuo, kad visiškai neatitinka klasikinio paciento vaizdo – vietoj vyresnio amžiaus moters kalbama apie jauną vyrą. Galima daryti prielaidą, jog didžiausią įtaką kalcifilaksijai išsivystyti šiuo atveju galėjo turėti metaboliniai, biocheminiai veiksniai ir medikamentų vartojimas (iš anamnezės žinoma, jog nuolat vartoti alfakalcidolis, cinakalcetas, darbepoetinas  $\alpha$ ). Be to, pacientas turėjo ilgą dializės stažą (treji metai per centrinės venos kateterį, dveji metai per arterioveninę fistulę), susidūrė su dažnu mechaniniu odos traumavimu punktuojant AVF bei po oda leidžiant darbepoetiną  $\alpha$ .

**1 lentelė.** Rizikos veiksniai, skatinantys kalcifilaksijos išsivystymą galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams.

<b>Demografiniai rizikos veiksniai (23)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vyresnis amžius (vidutiniškai – 50-70 m.);</li> <li>• Moteriškoji lytis (60-70 % atvejų).</li> </ul>
<b>Metaboliniai, biocheminiai veiksniai</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperkalcemija;</li> <li>• Hiperfosfatemija;</li> <li>• Hiperparatiroidizmas;</li> <li>• Per didelis parathormono slopinimas esant adinaminei kaulų ligai;</li> <li>• Padidėjusi šarminės fosfatazės koncentracija;</li> <li>• Hipoalbuminemija;</li> <li>• Vitamino K trūkumas.</li> </ul>
<b>Medikamentų vartojimas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Varfarinas;</li> <li>• Kalcio papildai ir surišikliai;</li> <li>• Aktyvios vitamino D formos;</li> <li>• Geležies turintys preparatai.</li> </ul>
<b>Gretutinės būklės</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutukimas (kūno masės indeksas <math>\geq 30</math>);</li> <li>• Cukrinis diabetas;</li> <li>• Ilgesnė hemodializės trukmė (<math>&gt; 2</math> metai);</li> <li>• Pasikartojantis mechaninis odos pažeidimas (pavyzdžiui, poodinės injekcijos sergant cukriniu diabetu, arterioveninės fistulės punkcijos);</li> <li>• Trombofilinės būklės (pavyzdžiui, antifosfolipidinis sindromas,</li> </ul>

	krešėjimo baltymų C ir S stoka); <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kepenų ligos (pavyzdžiui, hepatitai, kurie palaiko lėtinį uždegimą);</li> <li>• Autoimuninės ligos (pavyzdžiui, sisteminė raudonoji vilkligė);</li> <li>• Metastaziniai navikai (pavyzdžiui, žarnyno ar plaučių karcinomos).</li> </ul>
--	---

Aptartas atvejis taip pat iliustruoja klasikinę kalcifilaksijos klinikinę išraišką, tačiau retesnę pažeidimo lokalizaciją. Kalcifilaksija paprastai išsivysto staiga ir greitai progresuoja, todėl ankstyvieji požymiai neretai išlieka nepastebimi. Šiuo periodu galima matyti rausvai violetinės spalvos marga, tinkliška odos pakitimą (lot. *livedo reticularis*), atsirandantį dėl venulių padidėjimo kapiliarams užsikišus trombu, eritemines papules, poodinius sukietėjimus, mazgelius. Ilgainiui oda išopėja, nekrozuoja ir atsiranda gana tipiški pakitimai (angl. *eschar*): įprastai tai – juodos spalvos sausas, negyvas audinys, atsisluoksniuojantis ir nukrentantis nuo sveikos odos. Dažniausiai literatūroje pabrėžiama, jog pažeidimas lokalizuojasi ten, kur gausiausia riebalinio audinio, pavyzdžiui, šlaunyse, sėdmenyse ar apatinėje pilvo dalyje. Visgi tiksliausias duomenis pateikia 2019 metais Udomkarnjanananun ir kt. (26) atlikta sisteminė literatūros apžvalga ir metaanalizė, parodanti, jog odos pažeidimas būdingiausias blauzdų srityje (55 %), toliau rikiuojasi šlaunų sritis (39 %), liemuo (31 %), dilbio sritis (7 %) ir galiausiai žastas (3 %). Pažymėtina, kad kalcifilaksija gali pažeisti ir lyties organus, pavyzdžiui, varpos sritį (6 %), o tai siejama su itin didele mirties rizika (vidutinis išgyvenamumas – 3,8 mėn.) (27). Be to, su kraujagyslių išemija ir odos nekroze susijęs ir dar vienas klinikinis požymis – skausmas. Teigiama, kad tai yra somatinės kilmės skausmas, galintis atsirasti dar iki plika akimi stebimų pažeidimų odoje. Nors iš pradžių skausmo intensyvumas kiek svyruoja, ligai progresuojant jis nuolat išlieka stiprus, gali būti lydymas taktilinės hiperestezijos, kartais įgauna ir deginimo pojūtį (23). Tad aptartame klinikiniam atvejuje stebimas tipiškas odos pažeidimas (žr. 1 ir 2 paveikslus) su nekroze, juodais negyvos odos plotais, tačiau pažeidimo vieta – žastas – viena retesnių, aprašomų literatūroje. Be to, kaip ir būdinga kalcifilaksijai, pacientas atvyko į VUL SK besiskųsdamas stipriu skausmu brachiobazilinės arterioveninės fistulės projekcijoje dešinėje rankoje.

Nors pirmasis kalcifilaksijos atvejis aprašytas dar 1961 metais tyrime su pelėmis, deja, žinių apie šią patologiją vis ganėtinai trūksta, susiduriama su apsunkinta diferencine diagnostika ir itin uždelstu tikslios galutinės diagnozės nustatymu. Tą iliustruoja ir 2021 metais publikuotas vieno tretinio lygio ligoninės (Masačusetso valstija, Bostonas) retrospektyvinis tyrimas, kuriame atrinkti 2006-2018 metais dėl kalcifilaksijos gydyti pacientai. Nustatyta, jog iš 119 ligonių 73 % iš pradžių buvo nustatyta ne ta diagnozė. Taip pat pastebėta, jog šiems žmonėms nuo simptomų pasireiškimo pradžios iki tikslios kalcifilaksijos diagnozės nustatymo vidutiniškai praėjo 33 dienos. Dažniausios klaidingai priskirtos diagnozės buvo celiulitas (31 %), odos infekcija (8 %) ir periferinių arterijų

liga (7 %) (28). Iš kitų būklių, galinčių imituoti kalcifilaksiją, paminėtinos varfarino sukelta odos nekrozė, veninės stazės sukeltos opos, embolizacija cholesteroliu, nekrozuojantis vaskulitas, nefrogeninė sisteminė fibrozė, oksalozė.

Gana didelę painiavą kelia tai, jog varfarino sukelta nekrozė (VSN) ir kalcifilaksija turi bene panašiausius klinikinius požymius, o gydymas varfarinu – vienas iš kalcifilaksiją provokuojančių rizikos veiksnių. Apskritai, nemaža dalis vyresnio amžiaus pacientų, turinčių kardiovaskulinių ligų, vartoja būtent varfariną tromboembolinių komplikacijų prevencijai. Tai susiję su socioekonominėmis priežastimis (pavyzdžiui, nedidelėmis pajamomis ir vaistų kainų skirtumais), nors ir pirmojo pasirinkimo vaistai tokiu atveju turėtų būti naujieji geriamieji ne vitamino K antagonistai. Kalbant apie kalcifilaksijos ir VSN patogenezę, skirtumas tas, jog ankstyvoje gydymo stadijoje varfarinas sukelia savaime praeinančią sisteminę hiperkoaguliacinę būseną ir tai yra esminis odos pažaidos mechanizmas, o kalcifilaksijos atveju audinių pažeidimas siejamas pirmiausia su progresuojančia kraujagyslių kalcifikacija, kuri vėliau sukelia endotelio disfunkciją ir vietinę išemiją. Atliekant paiešką, literatūroje aptiktas tik vienas VSN atvejis galutinės stadijos inkstų liga sergančiam pacientui, kuriam skirtas pakaitinis gydymas peritonine dialize. Pradėjus gydyti varfarinu, šiam ligoniui atsirado skausmingi odos pažeidimai su išopėjimais. Įvertinus klinikinį vaizdą ir rizikos veiksnius, buvo tikėtasi kalcifilaksijos diagnozės, tačiau atlikus odos biopsiją teko diagnozuoti VSN (29). Kalbant apie kalcifilaksiją, literatūroje pastebima, jog, pirmiausia, varfarino vartojimas susijęs maždaug su ketvirtadaliu neureminės kalcifilaksijos atvejų. Visgi randama ir tyrimų, rodančių, jog vitamino K antagonistų vartojimas didina kalcifilaksijos išsivystymo riziką ir dializuojamiems pacientams. Pirmasis jų – Jungtinėje Karalystėje atliktas vieno centro retrospektyvinis kohortinis tyrimas, į kurį įtraukti 2234 dialize gydyti pacientai. Per visą stebėjimo laikotarpį iš jų 142 ligoniams (6,4 %) taip pat skirtas gydymas ir varfarinu. Nuo 2009-01-01 iki 2013-12-31 iš viso tik penkioms pacientėms diagnozuota kalcifilaksija, o būtent keturios jų gavo gydymą ir vitamino K antagonistu (30). Kitas – atvejų-kontrolės tyrimas, į kurį įtraukti 1030 hemodializuojamų pacientų iš *Fresenius Medical Care North America* (FMCNA) centrų, kuriems nuo 2010-01-01 iki 2014-12-31 naujai diagnozuota kalcifikuojanti ureminė arteriolopatija. Kontrolinę grupę sudarė 2060 asmenų, nesergančių kalcifilaksija. Nustatyta, jog varfarino vartojimo dažnis hemodializuojamų pacientų grupėje buvo bent tris kartus didesnis lyginant su kontroline grupe (14 % ir 4 % atitinkamai), o vitamino K antagonistu vartojimas buvo reikšmingai susijęs su didesne rizika kalcifilaksijai išsivystyti (ŠS – 3,22; 95 % PI; 2,11-4,65) (31).

Turint omenyje, kad ne visada pakanka vien rizikos veiksnių įvertinimo ir objektyvaus ištyrimo duomenų, dera pakalbėti apie kitus reikalingus metodus kalcifilaksijai diagnozuoti. Visų pirma, pradėdant nuo paprasčiausių tyrimų, deja, bet specifinių laboratorinių žymenų šiai

patologijai diagnozuoti nėra. Kartais galima įtarti, kad pacientui tikėtinas kalcifilaksijos išsivystymas ateityje, jei stebima reikšmingai padidėjusi fosforo, kalcio ir parathormono koncentracija. Visgi 2017 metų Vokietijos kalcifilaksijos registro duomenimis, 86 % dializuojamų pacientų, sergančių kalcifilaksija, turėjo normalią arba sumažėjusią kalcio koncentraciją kraujyje ir 40 % normalią arba sumažėjusią fosforo koncentraciją kraujyje (32). Kiti skirtingi laboratoriniai tyrimai galėtų būti susiję arba su GSIL (pavyzdžiui, ureminiai rodikliai), arba su uždegimu (pavyzdžiui, CRB, prokalcitoninas), arba skirti diferencinei diagnostikai (pavyzdžiui, krešėjimo faktorių nustatymas ir kt.). Žinoma, infekcijos metu svarbūs ir kraujo, šlapimo bei žaizdų mikrobiologiniai tyrimai. Kalbant apie instrumentinius tyrimus, paminėtinos rentgenografija ir kompiuterinė tomografija. Jos gali parodyti kraujagyslių ir audinių kalcifikaciją, tačiau pastarųjų reikšmė didesnė dar iki kalcifilaksijos išsivystymo, ypač esant rizikos veiksniams. Jau išsivysčius šiai būklei rutiniškai diagnozei patvirtinti instrumentiniai tyrimai neatliekami, nebent odos punkcinė biopsija yra neinformatyvi arba apskritai kontraindikuotina ją atlikti (23). Kaip jau galima suprasti, didžiausią diagnostinę vertę turi invaziniai tyrimo metodai, iš kurių svarbiausia – odos biopsija. Tai vienintelis metodas, galintis patvirtinti kalcifilaksijos diagnozę, tačiau dėl jo vaidmens praktikoje diskutuojama atsižvelgiant į riziką sukelti naujas negyjančias opas, infekciją, kraujavimą. Biopsija nereikalinga GSIL sergančiam pacientui su klasikiniiais klinikiniais požymiais, tačiau jos atlikimą reikia apsvarstyti esant ankstyviems, netipiškiems pakitimams arba kai pacientas neserga GSIL. Kontraindikuotina atlikti biopsiją galūnėse, varpos srityje ar esant plika akimi stebimiems infekciniams pakitimams odoje. Saugiausias biopsinis metodas – punkcinė biopsija, tačiau ji kartais gali būti neinformatyvi dėl riboto gylio. Tokiu atveju rekomenduojama rinktis dvigubą punkcinę biopsiją (angl. *double-punch technique*), kai antrasis smūgis biopsine adata atliekamas per pirmojo vidurį tam, kad būtų paimtas gilesnis poodinio audinio sluoksnis. Be to, svarbu paimti ir biopsiją iš aktyvaus pažeidimo krašto, bet ne centrinės ar nekrozės srities (23), todėl labai svarbus tarpdisciplininis įsitraukimas į diagnostiką – tokie procedūrai atlikti reikalingas patyręs dermatovenerologas arba chirurgas. Kol kas literatūroje nėra randama patvirtintų, visuotinai apibrėžtų histologinių kriterijų kalcifilaksijai diagnozuoti. Iš dažniausiai aptinkamų – odos nekrozė, smulkiųjų ir vidutinio diametro odos, poodžio kraujagyslių *intima media* sluoksnio kalcifikacija, fibrino trombai. Būtent pastarieji, manoma, labiausiai ir susiję su skausmo intensyvumu (33). Dar galima aptikti koncentrinę smulkiųjų ir vidutinio skersmens odos ir poodžio arteriolių stenozę, sukeltą *intima* sluoksnio edemos. Paminėtina, jog standartinio histocheminio dažymo metodo hematoksilinu ir eozinu gali nepakakti, norint išryškinti smulkiausias kalcifikacijos sritis. Tam gali praversti specialus Van Kossa dažymas, leidžiantis išryškinti kalcio druskas audiniuose. Kai kuriuose šaltiniuose pabrėžiama, jog perikapiliarinė ir periekrininė kalcifikacija – itin specifinis bruožas kalcifilaksijai (34). Aptartame klinikiniame atvejuje buvo nuspręsta atlikti odos biopsiją,

tačiau susidurta su viena iš galimų komplikacijų – kraujavimu, todėl negalima palyginti literatūroje aptariamų histologinių požymių su paciento biopsinės medžiagos ištyrimo aprašu. Be to, pastebėtina, kad ligoniui pasirinkta atlikti biopsiją toje vietoje, kurioje, literatūroje randamais duomenimis, nerekomenduojama to daryti.

Kalbant apie gydymo metodus, vis dar nėra atliktų kokybiškų tyrimų, kurie galėtų padėti nustatyti optimalias gydymo gaires pacientams, sergantiems kalcifilaksija. Ši būklė reikalauja tarpdisciplininės komandos bendradarbiavimo, į kurią neabejotinai be gydytojo nefrologo turėtų būti įtraukti dermatovenerologas, žaizdų priežiūros ekspertas (pavyzdžiui, chirurgas), skausmo valdymo specialistas ir kt. Kadangi specifinio gydymo kalcifilaksijai kol kas nėra, dabar iš esmės gydymą apima adekvatus nuskausminimas, žaizdų priežiūra, galimų jatrogeninių veiksnių (pavyzdžiui, varfarino vartojimo) pašalinimas. Dera apsvarstyti ir natrio tiosulfato, bisfosfonatų ir kalcimimetikų, vitamino K papildų skyrimą, tačiau jų efektyvumas išlieka prieštaringai vertinamas. Taip pat gali prireikti ir dializės gydymo optimizavimo – efektyvumo, trukmės ar jos pobūdžio keitimo.

Kaip jau buvo minėta, kalcifilaksiją lydi intensyvus skausmas, todėl reikalinga adekvati analgezija. Tinkamas skausmo malšinimas gali būti sudėtingas, nes neretai nepadeda gydymas didelėmis opioidinių analgetikų dozėmis, gali išsivystyti opioidų toksiškumas, nes, esant inkstų funkcijos pažeidimui, opioidai linkę kauptis. Literatūroje teigiama, kad pirmojo pasirinkimo opioidiniai analgetikai – hidromorfonas, metadonas ir fentanilis (35). Esant refrakteriškiems gydymui atvejams, reikalinga skausmo valdymo specialisto konsultacija, kuris gali rekomenduoti gabapentiną, ketaminą, benzodiazepinus ar spinalinę analgeziją atliekant juosmeninę simpatinę blokadą skausmui malšinti. Be to, dera turėti omenyje, jog skausmas dar labiau suintensyvėja pradėjus tinkamą žaizdų priežiūrą. Pagrindinis žaizdų priežiūros tikslas – pašalinti eksudatą, nekrozinį audinį ir išvengti infekcijos. Suvokiant, kad žaizdos kalcifilaksijos atveju yra išeminės kilmės, reikalinga suprasti, jog joms būdingas ne tik intensyvus skausmas, bet ir itin prastas gijimas. Žaizdų priežiūra gali būti dviejų tipų: konservatyvi (apima perrišimus ir dezinfekcines priemones) ir operacinė (debridementas, dažniausiai atliekamas plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos gydytojo). Esant sausoms žaizdoms rekomenduojami dažni perrišimai. Visgi stebint reikšmingą eksudaciją ar pūlių formavimąsi, jei pacientas yra pajėgus ištvirti operacinį gydymą, rekomenduojama pirmenybę skirti būtent jam. Keli retrospektyviniai tyrimai rodo, jog pacientai, kuriems buvo atliktas debridementas, išgyveno nors ir nežymiai, bet ilgiau (36). Esant infekuotoms ar didelį nekrozės plotą apimančioms žaizdoms, prie chirurginio išvalymo rekomenduojama pridėti hiperbarinės oksigenacijos terapiją (2,5 atm), kuri ypač tinkama kalcifilaksijai galūnėse gydyti (23). Tą įrodo ir atliktas retrospektyvinis tyrimas Australijoje, į kurį įtraukti 34 pacientai, sergantys GSIL ir kalcifilaksija, turintys daugiausiai periferinius pažeidimus. Jiems buvo skirti 44 gydymo seansai



(vieno jų trukmė – 30-45 min.) hiperbarine oksigenacija per du mėnesius. 58 % pacientų žaizdų būklė buvo akivaizdžiai geresnė ir daugiau nei pusei iš jų pavyko pasiekti visišką išgijimą. Be to, ši pasveikusiųjų grupė ir išgyveno vidutiniškai trejais metais ilgiau (37). Jei hiperbarinė oksigenacija nėra prieinama ar pacientas klaustrofobiškas, tada galima bandyti taikyti didelės tėkmės deguonies terapiją (10-15 ml/min.) 90 minučių per dieną vidutiniškai 25 dienas. Žinoma, kalcifilaksijos žaizdos gali gana greitai infekuotis, todėl labai svarbus nuolatinis jų stebėjimas. Infekcijos atveju reikalingas antibakterinis gydymas. Pacientams, sergantiems kalcifilaksija, paprastai neįmanoma išskirti vieno sukėlėjo paėmus tepinėlių nuo infekuotos žaizdos. Todėl empirinis antibakterinis gydymas turėtų apimti streptokokų, meticilinui rezistentiško *Staphylococcus aureus*, aerobinių gram-neigiamų lazdelių bei anaerobų padermes. Pažymėtina, jog profilaktiškai, t.y. nesant akivaizdžių infekcijos požymių (paraudimo ar pūlingų išskyrių), antibiotikai neskiriami.

Kitas svarbus aspektas – rizikos veiksnių šalinimas ir gydymas, nukreiptas į kraujagyslių kalcifikacijos proceso slopinimą. Svarbu pašalinti įmanomus jatrogeninius veiksnius, įskaitant gydymą varfarinu. Literatūroje rekomenduojama antikoaguliantus keisti pagal priežastį, dėl kurios jie skiriami: sergant nevožtuviniu prieširdžių virpėjimu ar giliųjų venų tromboze derėtų rinktis tiesioginius Xa faktoriaus inhibitorius (pavyzdžiui, apiksabaną), o vyraujant hiperkoaguliacinėms būklėms, pavyzdžiui, antifosfolipidiniam sindromui, arba turint protezuotą širdies vožtuvą, keičiama į mažos molekulinės masės heparinus. Taip pat svarbu optimizuoti poodinių injekcijų skaičių, jei jų išvis negalima nutraukti, ir, žinoma, koreguoti metabolinius, biocheminius pokyčius – hiperkalcemiją, hiperfosfatemiją, padidėjusią parathormono koncentraciją ir kt. Hiperfosfatemijai koreguoti dera rinktis kalcio neturinčius fosforo surišiklius, tokius kaip sevelamero ar lantano karbonatai, nes kalcio pagrindo surišikliai gali dar labiau didinti kraujagyslių kalcifikaciją. Klinikinių atvejų serijos rodo sevelamero vartojimo naudą mažinant hiperfosfatemiją, tačiau randomizuotų kontroliuojamų tyrimų metaanalizė, lyginanti kalcio turinčius (angl. *calcium-based binders*, *CBB*) ir neturinčius (angl. *noncalcium-based binders*, *non-CBB*) fosforo surišiklius, rodo, jog hiperfosfatemijos mažinimas tarp šių grupių reikšmingai nesiskiria. Visgi vartojant sevelamerą stebima apie 0,4 mg mažesnė kalcio koncentracija kraujyje ir, apskritai, mažesnė hiperkalcemijos rizika (ŠS – 0,30; 95 % PI; 0,19-0,48) (38). Hiperkalcemijai mažinti taip pat reikėtų riboti ir kalcio koncentraciją dializatuose, atsisakyti vitamino D analogų vartojimo, nes jie gali didinti tiek kalcio, tiek fosforo koncentraciją serume. Taip pat esant gydymui atspariai kalcifilaksijai su išliekančia hiperkalcemija, gali būti svarstomas gydymas bisfosfonatais – pamidronatu (90 mg į veną 3-4 kartus per savaitę) arba alendronatu (35 mg *per os*). Visgi metaanalizių duomenimis, gydant kalcifilaksiją su bisfosfonatais ar be jų, nepastebėta, kad reikšmingai sumažėtų mirštamumo rizika ar sulėtėtų odos pažeidimo progresavimas. Kalbant apie parathormono koncentracijos korekciją, nėra nustatyta jo optimali siekiama riba esant kalcifilaksijai. Įprastai siekiama palaikyti PTH tarp

150 ir 300 pg/ml. Remiantis KDIGO rekomendacijomis, skirtomis dializuojamiems pacientams, kuriems diagnozuotas antrinis hiperparatiroidizmas, rekomenduojama pradėti gydymą PTH koncentracijai esant > 300 pg/ml. Pirmasis pasirinkimo variantas – kalcimimetikas cinakalcetas. Į prospektyvinį randomizuotą EVOLVE tyrimą buvo įtraukti 3883 hemodializuojami pacientai, suskirstyti į cinakalcetą gaunančių bei placebo grupes, ir stebėti 64 mėnesius. Pastebėta, jog cinakalceto vartojimas sumažino vidutinę PTH koncentraciją nuo maždaug 690 pg/ml iki 300 pg/ml. Be to, cinakalceto grupėje sumažėjo kalcifilaksijos dažnis (ŠS – 0,31; 95 % PI; 0,13-0,79), tačiau reikia įvertinti, kad tai nebuvo didelė imtis – 6 pacientai cinakalceto grupėje (0,3 %) ir 18 pacientų (0,9 %) placebo grupėje. Nepageidaujamų reiškinių analizė parodė, kad dažniausi iš jų – hipokalcemija bei gastrointestininiai įvykiai (39). Taip pat pažymėtina, jog rezultatus riboja ir tai, kad nebuvo tiriamas cinakalceto poveikis jau išsivysčius kalcifikuojančiai ureminei arteriolopatijai. Operacinis gydymas – paratiroidektomija – laikomas rezerviniu gydymu ir rekomenduojamas nebent tada, kai pacientas vartoja maksimalią cinakalceto dozę (180 mg) ilgiau nei mėnesį, o PTH koncentracija laikosi > 600 pg/ml. Pirmiausia dėl to, nes paratiroidektomija gali itin staigiai sumažinti PTH koncentraciją, sukelti hipokalcemiją ir „alkanų kaulų“ sindromą, kuris atsiranda prasidėjus intensyviai kaulų remineralizacijai, kai kalcis pernešamas ir kraujo į kaulus. Antra, agresyvus parathormono koncentracijos kritimas iki < 100 pg/ml gali lemti adinaminės kaulų ligos išsivystymą, kas didina kraujagyslių kalcifikacijos riziką. Galiausiai, visus aptartus metabolinius sutrikimus gali padėti koreguoti ir dializės optimizavimas. Jei pacientas gydomas peritonine dialize, rekomenduojama jį pervesti į hemodializę, nes galima tikėtis greitesnio žaizdų gijimo bei lengvesnės mineralų bei hormonų koncentracijų korekcijos. Esant hiperkalcemijai, hiperparatiroidizmui ir ypač išliekančiai sunkiai hiperfosfatemijai, rekomenduojama intensyviai hemodializės. Štai viename retrospektyviniame tyrime, į kurį įtraukti 24 kalcifilaksija sergantys pacientai, buvo taikytas kompleksinis gydymas, įskaitant hemodializės intensyvinimą (> 20 valandų per savaitę). Visiško ar dalinio žaizdų sugijimo sulaukta 17 pacientų (71 %) (40). Visgi galima rasti ir prieštaraujančių vertinimų, kur teigiama, jog tokia agresyvi hemodializė gali būti susijusi su didesne mirties rizika. Be to, reikia turėti omenyje, jog ir dializės stažas yra kaip vienas iš rizikos veiksnių kalcifilaksijai išsivystyti. Aptartame klinikiname atvejuje pacientui jau anksčiau buvo diagnozuotas antrinis hiperparatiroidizmas ir skirtas gydymas minimalia cinakalceto doze (30 mg 1 k./d.), kurią nuolat vartojo. Hospitalizacijos metu stebėta saikinga hipokalcemija, besikaitaliojanti su normokalcemija, patvirtina literatūroje aprašomus galimus nepageidaujamus reiškinius. Kadangi dėl odos biopsijos metu trūkusios arterioveninės fistulės pacientas buvo pervestas į peritoninių dializių režimą, negalėta pritaikyti hemodializės intensyvinimo metodo esant kalcifilaksijai.

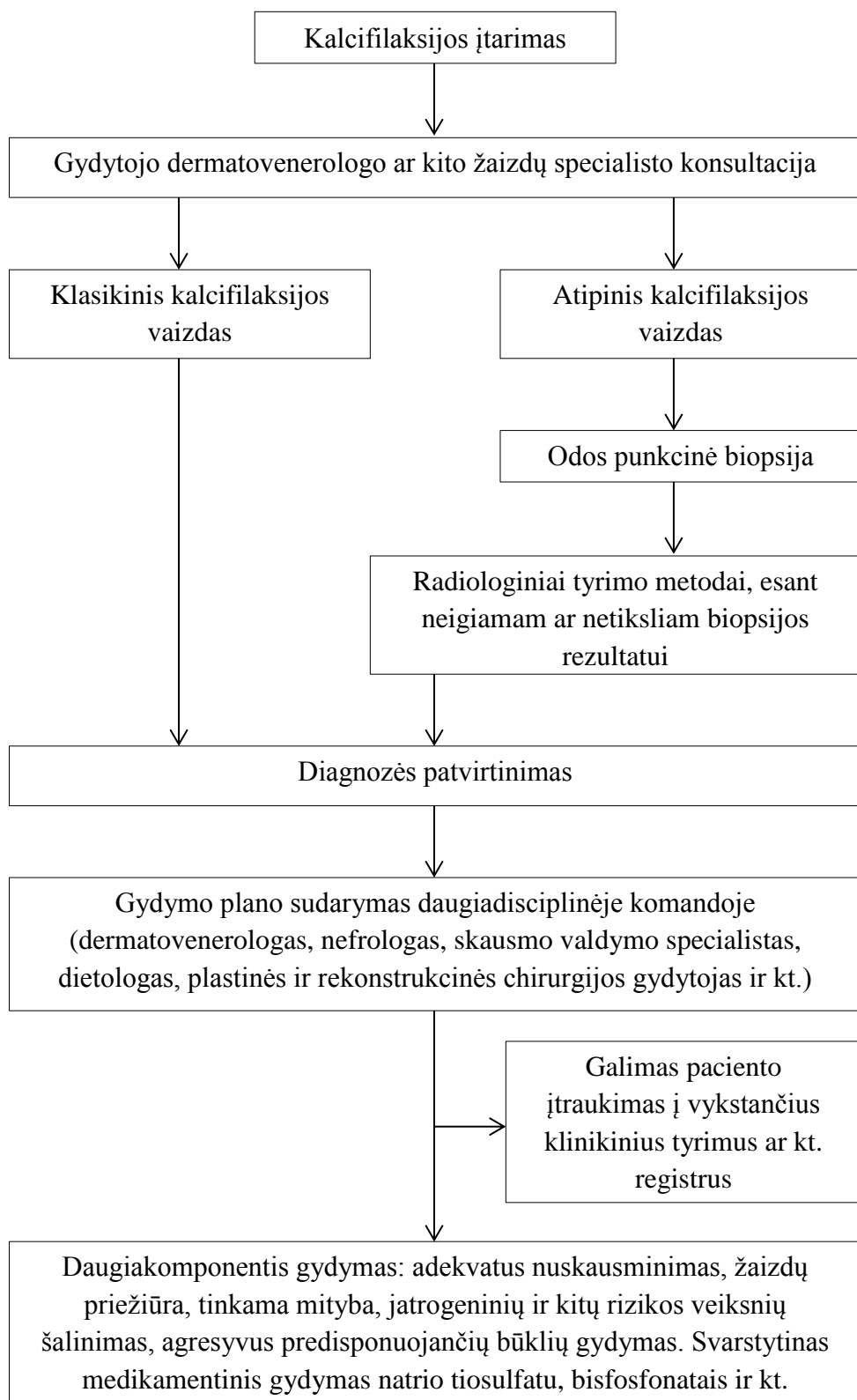
Pabrėžtina, jog vienareikšmiškai vertinamo specifinio gydymo kalcifilaksijai nėra. Vienas iš siūlomų medikamentų, apie kurio efektyvumą dar trūksta duomenų, būtų natrio tiosulfatas (NTS).

Tai yra neorganinis junginys, pasižymintis antioksidacinėmis ir kraujagysles plečiančiomis savybėmis. Jis taip pat slopina adipocitų kalcifikaciją ir blokuoja adipocitų gebėjimą sukelti kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių kalcifikaciją (23). NTS pirmiausia vartojamas apsinuodijus cianidu, o pagal *off-label* indikacijas – pasiekus cisplatinos sukeltą toksiškumą bei kalcifilaksijai gydyti (rekomenduojamas jau nuo 2004 metų). Pagrindinis siektinas poveikis – kalcio chelatinimo procesas, kai susidaro kalcio tiosulfatas – tirpesnė kalcio druska nei kitos ir lengviau šalinama iš organizmo. Tam pasiekti rekomenduojamas gydymo režimas: 25 g 100 ml į veną tris kartus per savaitę hemodializės pabaigoje (likus 30-60 min.). Nemažai diskusijų kelia gydymo trukmės klausimas. Įvairiose apžvalgose vidutinis sutinkamas gydymo periodas – trys mėnesiai. Taip pat rekomenduojama vadovautis tuo, ar per pirmas dvi tris savaites pacientas jaučia skausmo intensyvumo sumažėjimą ir ar objektyviai pastebima gerėjanti odos būklė. Jei klinikinis atsakas per šį laikotarpį teigiamas, tikėtina palanki bendra prognozė ir kalcifilaksijos sukeltų pažeidimų išnykimas per vidutiniškai šešis mėnesius. Jei klinikinio pagerėjimo per pusę mėnesio nėra, rekomenduojama svarstyti nutraukti gydymą NTS.

Yra viltingų tyrimų, kuriuose pastebima aiški natrio tiosulfato nauda. Štai viename Šiaurės Amerikoje atliktame tyrime, į kurį įtraukti 53 hemodializuojami ir kalcifilaksija sergantys pacientai, pastebėta, jog triskart per savaitę intraveniškai vartojant natrio tiosulfatą bent 3 mėnesius visiškai pasveiko 26 % ligonių ir dar 19 % stebėtas ryškus klinikinis pagerėjimas (41). Visgi retrospektyvinių tyrimų metaanalizės duomenimis, kalcifilaksija sergančių pacientų (n = 856), gydomų NTS ir be jo, didesnių mirtingumo, žaizdų progresavimo ar amputacijos rizikos skirtumų nenustatyta (26). Dažniausiai įvardijami intraveniškai skiriamo NTS nepageidaujami reiškiniai: pykinimas, vėmimas, hipervolemija, sunkios eigos metabolinė acidozė, hipotenzija, hipokalcemija, koreguoto QT intervalo prailgėjimas. Pacientams, kuriems pasireiškia šie simptomai, nepaisant infuzijos trukmės ir dažnio korekcijos, galima svarstyti apie mažų NTS dozių švirkštimą į žaizdų sritį. Toks metodas išbandytas dar mažoje imtyje, tačiau pasirodė esąs sėkmingas. Į vieną tyrimą buvo įtraukti 4 pacientai su histologiškai patvirtinta kalcifilaksija ir jiems skirtas gydymas NTS (250 mg/ml), kuris švirkštamas į aktyvias uždegimines vietas kartą per savaitę. Toks gydymo metodas buvo gerai toleruotas, reikšmingų nepageidaujamų reiškinių, išskyrus diskomfortą injekcijos metu, nebuvo išsakyta. Visi keturi pacientai visiškai išgijo ir pasiekė ligos remisiją (42). Gydymas natrio tiosulfatu *per os* nerekomenduojamas dėl žemo bioprieinamumo, o intraperitoninis būdas – dėl didesnės galimo cheminio peritonito rizikos. Apskritai, išsivysčius kalcifilaksijai peritoninės dializės pacientus siūloma pervesti į hemodializę, jei yra tinkama prieiga arterioveninei fistulei formuoti. Taip yra todėl, nes nėra pasiūlyto optimalaus standartizuoto gydymo režimo PD pacientams. Kai kur rekomenduojama NTS skirti tris kartus per savaitę ilgesnėmis nei valandos infuzijomis, o jei ligonis gerai jas toleruoja, didinti dažnį iki keturių sesijų per savaitę. Visgi PD

pacientai dažniau patiria nepageidaujamus reiškinius klasikinių NTS dozių skyrimo metu, todėl atsiranda viltingų klinikinių atvejų aprašymų, kuriuose bandoma gydyti mažomis NTS dozėmis (3,2-6,4 g) intraveniniu būdu. Vienas tokių pavyzdžių – Kinijoje aprašytas atvejis, kai PD pacientui taikytas kompleksinis kalcifilaksijos gydymas, įskaitant mažų dozių NTS. Be adekvačios analgezijos, žaizdų perrišinėjimo ir kitų konservatyvių priemonių, ligonis kas mėnesį gavo po 6,4 g natrio tiosulfatą intraveniniu būdu. Po trečio kurso pasiskundus intensyvesniu pykinimu ir vėmimu, dozė sumažinta iki 3,2 g ketvirtam ir penktam gydymo kursui. Po šešių mėnesių (penkios specifinio gydymo sesijos), skausmingumas išnyko, o žaizdos visiškai sugijo. Po devynių mėnesių nuo gydymo pabaigos pacientui neatsirado naujų pažeidimų odoje (43). Visgi dera pažymėti, jog ilgą laiką gydant natrio tiosulfatu pastebėta, kad susiduriama su didesne skeleto lūžių rizika (44).

Be to, kalbant apie specifinį kalcifilaksijos gydymą neretai minimas ir vitamino K papildų skyrimas. Šis vitaminas svarbus tuo, kad stabdo kraujagyslių kalcifikaciją didindamas karboksilinto matrikso Gla baltymo (angl. *MGP*), stipraus kraujagyslių kalcifikacijos inhibitoriaus, kiekį kraujyje per  $\gamma$ -karboksilinimo procesą. Literatūroje randama tyrimų, vertinančių vitamino K poveikį kraujagyslių kalcifikacijos pokyčiams, tačiau papildų poveikis būtent kalcifilaksija sergantiems pacientams dar nežinomas. Pavyzdžiui, prospektyviniame vieno centro randomizuotame tyrime buvo aiškinamasi, ar reikšmingai vitamino K papildų skyrimas mažina aortos vožtuvo kalcifikaciją LIL sergantiems pacientams, kuriems tikėtinas vožtuvo keitimas per artimiausius metus ir kurie vartoja varfariną kaip antikoagulantą. Kalcifikacija vertinta daugiapjūvės kompiuterinės tomografijos metodu. Pastebėta, jog per 12 mėnesių aortos vožtuvo kalcifikacijos balas vitamino K grupėje padidėjo 10 % palyginti su 22 % placebo grupėje, o tai reiškia reikšmingą kalcifikacijos progresavimo slopinimą (45). Vienintelis tyrimas, nagrinėjantis vitamino K papildų reikšmę kalcifilaksijos gydyme, kurio rezultatų dar laukiama – VitK-CUA tyrimas (*ClinicalTrials.gov* numeris NCT02278692). Jo tikslas – ištirti geriamojo vitamino K papildų poveikį cirkuliuojančiam MGP kiekiui ir klinikinius rezultatus pacientams, sergantiems kalcifikuojančia uremine arteriolopatija. Tai randomizuotas kontroliuojamas tyrimas, į kurį įtraukti 26 kalcifilaksija sergantys ir tinkamumo kriterijus atitinkantys ligoniai, kurie atsitiktine tvarka suskirstyti į vitamino K (filochinono,  $K_1$ ) 10 mg tris kartus per savaitę po hemodializės gaunančių bei placebo grupes. Stebėjimas, apimantis skausmo stiprumo, kalcifilaksijos apimties kitimo ir nepageidaujamų reiškinių vertinimą, atliktas kas keturias savaites. Kraujo mėginiai imti pradiniam etape bei po 12 savaičių stebėjimo (46). Nors tyrimas baigtas 2019 metų rugpjūčio mėnesį, rezultatai vis dar nepaskelbti, bet tikimasi, kad jie bus reikšmingi standartizuojant tolesnes kalcifilaksijos gydymo gaires. Aptartas dabartinis siūlomas kalcifilaksijos diagnostikos ir tolesnės priežiūros planas apibendrintai pateikiamas 3 paveiksle.



**3 paveikslas.** Siūlomas kalcifilaksijos diagnostikos ir priežiūros planas (23).

Kalcifilaksiją iš esmės galima vadinti itin gyvenimo kokybę bloginančia ir net letalia liga. Pirmiausia, beveik 50 % pacientų dėl stipraus skausmo ir pažeidimų praranda savo mobilumą – tampa priklausomi nuo gulimo režimo ar juda neįgaliojo vežimėliu. Taip pat daugiau nei 70 % ligonių reikalinga hospitalizacija dėl sunkių odos pažeidimų (47). Gyvenimo kokybę dar labiau

blogina nepaisant vartojamų analgetikų besitęsiantis lėtinis skausmas, vystosi anoreksija, nemiga ir blogėja psichologinė būklė. Kalcifilaksija neretai sukelia negyjančias opas ir net odos gangreną. Teigiama, jog tokių vėlyvųjų pažeidimų atsiradimas sumažina šešių mėnesių išgyvenamumą 20 % (23). Blogiausią prognozę turi periferiniai pažeidimai, nes taikant konservatyvų gydymą itin sunkiai gyja, todėl gali prireikti net galūnių amputacijos. Ypač atkreiptinas dėmesys į viršutinių galūnių proksimalinės dalies pažeidimus (nuo peties iki alkūnės), nes apie 50 % pacientų žaizdos vis tiek progresuoja, o tokių ligonių mirštamumas siekia 70 % (26). Apskritai, gana didelė dalis susirgusių kalcifilaksija asmenų miršta per pirmuosius metus nuo diagnozės nustatymo. Galutinės stadijos inkstų liga sergančių pacientų mirštamumo rodiklis per šį laikotarpį įprastai svyruoja nuo 45 % iki 80 %, o neureminės kilmės kalcifilaksijos prognozė kiek dėkingesnė – vienerių metų mirštamumas siekia 25-45 %. Taip pat, USRDS duomenimis, pacientų, turinčių ilgą hemodializės stažą, populiacijoje susirgę kalcifilaksija miršta tris kartus dažniau nei tie, kurie išvengia šios būklės (24). Dažniausia mirties priežastimi laikomas sepsis, atsirandantis dėl išopėjusių žaizdų infekavimosi, o esant išreikštai kalcifikacijai vidaus organuose gali išsivystyti kraujavimas iš virškinamojo trakto ar miokardo infarktas. Aptartame klinikiniame atvejuje pacientas turėjo būtent proksimalinės rankos dalies pažeidimus, kurie sietini su blogiausią prognoze. Be to, ligoniui buvo diagnozuotas sepsis bei atsirado kraujavimas iš varikozinių stemplės venų, kas patvirtina literatūroje aprašomas kalcifilaksijos išėtis. Pacientas išgyveno du mėnesius nuo pirmųjų kalcifilaksijos požymių atsiradimo.

## **IŠVADOS IR PASIŪLYMAI**

Kalcifilaksija – tai reta ir gyvybei pavojinga liga, paprastai pasireiškianti skausmingais odos pažeidimais, galinčiais progresuoti iki dermos nekrozės. Dažniausiai su šia patologija susiduria pacientai, sergantys galutinės stadijos inkstų liga. Kalcifikuojanti ureminė arteriolopatija įtariama ir nustatoma įvertinus rizikos veiksnius ir esant tipiškiems klinikiniams požymiams. Šiame darbe aptartas klinikinis atvejis būtent ir iliustruoja klasikinę kalcifilaksijos klinikinę išraišką, tačiau rečiausią pažeidimo lokalizaciją. Diagnozė galutinai patvirtinama atlikus punkcinę odos biopsiją ir histologinį medžiagos ištyrimą, kuriame dažniausiai stebima arterolių medijos sluoksnio kalcifikacija. Kai kurie vaistai gali provokuoti kalcifilaksijos išsivystymą, todėl, jei pasireiškia kalcifilaksijai būdingi požymiai, derėtų atidžiai išnagrinėti paciento vartojamų medikamentų sąrašą. Kalcifilaksijos gydymas – sudėtingas ir kompleksinis, reikalaujantis daugiadisciplinės komandos subūrimo. Ligos prognozė – itin bloga dėl išreikšto gyvenimo kokybės sutrikdymo bei didelės mirties rizikos per pirmuosius metus nuo diagnozės nustatymo. Todėl būtina atkreipti pacientų bei

klinicistų dėmesį į šią patologiją, nes žinių apie ją vis dar ganėtinai trūksta, susiduriama su ap sunkinta diferencine diagnostika, itin uždelstu tikslios galutinės diagnozės nustatymu. Norint dar geriau įvertinti riziką kalcifilaksijai pasireikšti, rekomenduotina vertinti kraujagyslių ir audinių kalcifikacijos dinamiką galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams. Taip pat vis dar trūksta nuoseklių ir išsamių tyrimų gydymo srityje, dėl ligos retumo tiriamųjų imtys nedidelės, sunku parengti standartizuotas kalcifilaksija sergančių asmenų priežiūros gaires.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Chronic kidney disease — Level 3 cause [Prieiga per internetą]. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2020 [žiūrėta 2022 m. balandžio 7 d.]. Adresas: [https://www.healthdata.org/results/gbd\\_summaries/2019/chronic-kidney-disease-level-3-cause](https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/chronic-kidney-disease-level-3-cause)
2. Annual Data Report [Prieiga per internetą]. USRDS. [žiūrėta 2022 m. balandžio 6 d.]. Adresas: <https://adr.usrds.org/>
3. Thurlow JS, Joshi M, Yan G, Norris KC, Agodoa LY, Yuan CM, ir kt. Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. *AJN*. 2021 m.;52(2):98–107.
4. Anemia of Chronic Disease and Kidney Failure: Overview, Mechanism of Anemia of Chronic Disease, Prevalence of Anemia of Chronic Disease and CKD. 2021 m. gruodžio 16 d. [žiūrėta 2022 m. balandžio 10 d.]; Adresas: <https://emedicine.medscape.com/article/1389854-overview?reg=1#a2>
5. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Albertus P, Ayanian J, ir kt. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017 m. kovo 1 d.;69(3):A7–8.
6. Modi ZJ, Lu Y, Ji N, Kapke A, Selewski DT, Dietrich X, ir kt. Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Young Adults With End-stage Renal Disease: An Analysis of the US Renal Data System. *JAMA Cardiology*. 2019 m. balandžio 1 d.;4(4):353–62.
7. Sr EH, Eledrisi M, Khan F, Elzouki ANY. Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Management. *Cureus* [Prieiga per internetą]. 2021 m. liepos 14 d. [žiūrėta 2022 m. balandžio 11 d.];13(7). Adresas: <https://www.cureus.com/articles/64402-secondary-hyperparathyroidism-in-chronic-kidney-disease-pathophysiology-and-management>

8. Laucyte-Cibulskiene A. Arterijų standumo ir kitų biožymenų prognostinė reikšmė vertinant kraujagyslių remodeliaciją ir kardiovaskulinę riziką tarp pakaitine inkstų terapija gydomų pacientų [Daktaro disertacija]. [Vilnius]: Vilniaus universitetas; 2018.
9. Laucyte-Cibulskiene A, Boreikaitė E, Aučina G, Gudynaitė M, Rudminienė I, Anisko S, ir kt. Arterijų standumo ir aortos lanko kalcifikacijos vertinimo svarba transplantuojant inkstus. *Laboratorinė medicina*. 2017 m. gruodžio 1 d.;19:217–23.
10. Vervloet MG, Cozzolino M. Vascular calcification in chronic kidney disease. 2022 m.; Adresas: <https://www.uptodate.com/contents/vascular-calcification-in-chronic-kidney-disease>
11. Nelson AJ, Raggi P, Wolf M, Gold AM, Chertow GM, Roe MT. Targeting Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *JACC: Basic to Translational Science*. 2020 m. balandžio 1 d.;5(4):398–412.
12. Moens SJB, Verweij SL, Valk FM van der, Capelleveen JC van, Kroon J, Versloot M, ir kt. Arterial and Cellular Inflammation in Patients with CKD. *JASN*. 2017 m. balandžio 1 d.;28(4):1278–85.
13. Mori H, Torii S, Kutyna M, Sakamoto A, Finn AV, Virmani R. Coronary Artery Calcification and its Progression: What Does it Really Mean? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 m. sausio;11(1):127–42.
14. Shanahan CM. Mechanisms of vascular calcification in CKD-evidence for premature ageing? *Nat Rev Nephrol*. 2013 m. lapkričio;9(11):661–70.
15. Salvi P, Parati G. Methodological aspects in the measurement of pulse wave velocity by means of applanation tonometry. *J Hypertens*. 2013 m. sausio;31(1):35–8.
16. The Agatston Coronary Artery Calcium Score in Statin Users: Recent Insights from the CAC Consortium and Pathways Forward [Prieiga per internetą]. American College of Cardiology. [žiūrėta 2022 m. balandžio 27 d.]. Adresas: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2021/01/19/14/27/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2flatest-in-cardiology%2farticles%2f2021%2f01%2f19%2f14%2f27%2fthe-agatston-coronary-artery-calcium-score-in-statin-users>
17. Górriz JL, Molina P, Cerverón MJ, Vila R, Bover J, Nieto J, ir kt. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 m. balandžio 7 d.;10(4):654–66.



18. Laucyte-Cibulskiene A, Petraviciute M, Gudynaite M, Gumbys L, Valanciene D, Galiauskiene K, ir kt. Mismatch between stiffness in elastic and muscular arteries as a predictor of vascular calcification in dialysis patients. *Aging Clin Exp Res*. 2018 m. balandžio;30(4):375–82.
19. Ogawa T, Ishida H, Matsuda N, Fujiu A, Matsuda A, Ito K, ir kt. Simple evaluation of aortic arch calcification by chest radiography in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2009 m. liepos;13(3):301–6.
20. Zhang A, Wang S, Li H, Yang J, Wu H. Aortic arch calcification and risk of cardiovascular or all-cause and mortality in dialysis patients: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 m. spalio 17 d.;6:35375.
21. Li LC, Lee YT, Lee YW, Chou CA, Lee CT. Aortic Arch Calcification Predicts the Renal Function Progression in Patients with Stage 3 to 5 Chronic Kidney Disease. *BioMed Research International*. 2015 m. sausio 28 d.;2015:e131263.
22. Bover J, Górriz JL, Ureña-Torres P, Lloret MJ, Ruiz-García C, daSilva I, ir kt. Detection of cardiovascular calcifications: Is it a useful tool for nephrologists? *Nefrología (English Edition)*. 2016 m. lapkričio 1 d.;36(6):587–96.
23. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med*. 2018 m. gegužės 3 d.;378(18):1704–14.
24. Nigwekar SU, Solid CA, Ankers E, Malhotra R, Eggert W, Turchin A, ir kt. Quantifying a rare disease in administrative data: the example of calciphylaxis. *J Gen Intern Med*. 2014 m. rugpjūčio;29 Suppl 3:S724-731.
25. Halasz CL, Munger DP, Frimmer H, Dicorato M, Wainwright S. Calciphylaxis: Comparison of radiologic imaging and histopathology. *J Am Acad Dermatol*. 2017 m. rugpjūčio;77(2):241-246.e3.
26. Udomkarnjananun S, Kongnatthasate K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, Susantitaphong P. Treatment of Calciphylaxis in CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Int Rep*. 2018 m. spalio 9 d.;4(2):231–44.
27. Gabel C, Chakrala T, Shah R, Danesh MJ, Dobry AS, Garza-Mayers AC, ir kt. Penile calciphylaxis: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2021 m. lapkričio;85(5):1209–17.

28. Gabel CK, Blum AE, François J, Chakrala T, Dobry AS, Garza-Mayers AC, ir kt. Clinical mimickers of calciphylaxis: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2021 m. gruodžio;85(6):1520–7.
29. Park JE, Byeon S, Kim HK, Moon SM, Moon JH, Jang KT, ir kt. Warfarin skin necrosis mimicking calciphylaxis in a patient with secondary hyperparathyroidism undergoing peritoneal dialysis. *Kidney Res Clin Pract*. 2016 m. kovo;35(1):55–8.
30. Galloway PAG, El-Damanawi R, Bardsley V, Pritchard NR, Fry AC, Ojha SK, ir kt. Vitamin K antagonists predispose to calciphylaxis in patients with end-stage renal disease. *Nephron*. 2015 m.;129(3):197–201.
31. Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J, Hymes JL, Maddux FW, Thadhani RI, ir kt. A Nationally Representative Study of Calcific Uremic Arteriopathy Risk Factors. *J Am Soc Nephrol*. 2016 m. lapkričio;27(11):3421–9.
32. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, Kaesler N, Korbil J, Specht P, ir kt. Calcific uraemic arteriopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 m. sausio 1 d.;32(1):126–32.
33. Dutta P, Chaudet KM, Nazarian RM, Kroshinsky D, Nigwekar SU. Correlation between clinical and pathological features of cutaneous calciphylaxis. *PLOS ONE*. 2019 m. birželio 13 d.;14(6):e0218155.
34. Dookhan C, Ortega LM, Nayer A, Cho-Vega JH. Perieccrine and pericapillary calcification in calciphylaxis. *J Renal Inj Prev*. 2015 m. kovo 1 d.;4(1):9–10.
35. Seethapathy H, Brandenburg VM, Sinha S, El-Azhary RA, Nigwekar SU. Review: update on the management of calciphylaxis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2019 m. sausio 1 d.;112(1):29–34.
36. McCarthy JT, El-Azhary RA, Patzelt MT, Weaver AL, Albright RC, Bridges AD, ir kt. Survival, Risk Factors, and Effect of Treatment in 101 Patients With Calciphylaxis. *Mayo Clin Proc*. 2016 m. spalio;91(10):1384–94.
37. An J, Devaney B, Ooi KY, Ford S, Frawley G, Menahem S. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: A case series and literature review. *Nephrology (Carlton)*. 2015 m. liepos;20(7):444–50.

38. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *CJASN*. 2016 m. vasario 5 d.;11(2):232–44.
39. Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med*. 2012 m. gruodžio 27 d.;367(26):2482–94.
40. Harris C, Kiaii M, Lau W, Farah M. Multi-intervention management of calcific uremic arteriolopathy in 24 patients. *Clin Kidney J*. 2018 m. spalio;11(5):704–9.
41. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, Wang W, Hymes J, Lacson E. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriolopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 m. liepos;8(7):1162–70.
42. Strazzula L, Nigwekar SU, Steele D, Tsiaras W, Sise M, Bis S, ir kt. Intralesional sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. *JAMA Dermatol*. 2013 m. rugpjūčio;149(8):946–9.
43. Lu Y, Shen L, Zhou L, Xu D. Success of small-dose fractionated sodium thiosulfate in the treatment of calciphylaxis in a peritoneal dialysis patient. *BMC Nephrology*. 2022 m. sausio 3 d.;23(1):4.
44. Dobry AS, Ko LN, Kroshinsky D. Fractures in calciphylaxis patients following intravenous sodium thiosulfate therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 m. spalio;31(10):e445–6.
45. Brandenburg VM, Reinartz S, Kaesler N, Krüger T, Dirrachs T, Kramann R, ir kt. Slower Progress of Aortic Valve Calcification With Vitamin K Supplementation. *Circulation*. 2017 m. gegužės 23 d.;135(21):2081–3.
46. MMSc SUN MD. Evaluation of Vitamin K Supplementation for Calcific Uremic Arteriolopathy [Prieiga per internetą]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2019 rugs [žiūrėta 2022 m. gegužės 12 d.]. Report No.: study/NCT02278692. Adresas: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02278692>
47. Olaniran KO, Percy SG, Zhao S, Blais C, Jackson V, Kamdar MM, ir kt. Palliative Care Use and Patterns of End-of-Life Care in Hospitalized Patients With Calciphylaxis. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2019 m. vasario 1 d.;57(2):e1–3.



VIEŠOJI ĮSTAIGA  
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ  
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto  
Dekanui prof. A. Utkui  
[mf@mf.vu.lt](mailto:mf@mf.vu.lt)

2022-04-31 Nr. SR- 1810  
Į 2022-03-21 Nr. GR-2467

[aiste.racaitė@gmail.com](mailto:aiste.racaitė@gmail.com)

*DĖL MOKSLINIO TYRIMO*

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Aistė Račaitė** rengdama mokslinį darbą „Galutinės stadijos lėtine inkstų liga sergančių ir dializę gydomų pacientų kalcifikacijos įvertinimas: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga“ naudotų nuasmenintus prašyme pateikto paciento duomenis. Už studentui teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakingas darbo vadovas Laurynas Rimševičius

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja  
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

L.Kilaitė [loriana.kilaitė@santa.lt](mailto:loriana.kilaitė@santa.lt)